

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-277397  
(P2002-277397A)

(43) 公開日 平成14年9月25日 (2002.9.25)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース*(参考)
G 0 1 N 21/65		C 0 1 N 21/65	2 G 0 4 3
21/64		21/64	C

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2001-73181(P2001-73181)

(22) 出願日 平成13年3月14日 (2001.3.14)

(71) 出願人 301021533

独立行政法人産業技術総合研究所  
東京都千代田区霞が関1-3-1

(71) 出願人 000003067

ティーディーケー株式会社  
東京都中央区日本橋1丁目13番1号

(71) 出願人 000005049

シャープ株式会社  
大阪府大阪市阿倍野区長池町22番22号

(74) 代理人 100082865

弁理士 石井 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分子センサおよびラマン分光分析法

(57) 【要約】

【課題】 プラズモンによるラマン光の増幅を利用してラマン分光分析を行う分子センサにおいて、センサを小型化し、しかも高感度を実現する。また、高感度のラマン分光分析法を提供する。

【解決手段】 金属化合物を含有するセンサ膜中において前記金属化合物の還元によって生成された微粒子が発生する局在プラズモンによるラマン光増幅を利用して、ラマン分光分析を行う分子センサ。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 金属化合物を含有するセンサ膜中において前記金属化合物の還元によって生成された微粒子が発生する局在プラズモンによるラマン光増幅を利用して、ラマン分光分析を行う分子センサ。

【請求項2】 前記センサ膜が物理蒸着法により形成されたものである請求項1の分子センサ。

【請求項3】 電磁波照射により前記金属化合物が還元される請求項1または2の分子センサ。

【請求項4】 ラマン分光分析に用いる励起光によって前記金属化合物が還元される請求項1～3のいずれかの分子センサ。

【請求項5】 前記金属化合物が金属酸化物または金属ハロゲン化物である請求項1～4のいずれかの分子センサ。

【請求項6】 前記金属化合物がAgを含有する請求項1～5のいずれかの分子センサ。

【請求項7】 実質的に金属から構成される微粒子が発生する局在プラズモンによるラマン光増幅を利用するラマン分光分析法。

【請求項8】 前記微粒子が、金属化合物の還元によって生成されたものである請求項7のラマン分光分析法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ラマン分光分析によって分子のセンシングを行う分子センサと、ラマン分光分析法とに関する。

## 【0002】

【従来の技術】金属薄膜表面で発生するプラズモンによって、ラマン光を増幅できることが知られている。

【0003】例えば、J. Appl. Phys., Vol. 88, No. 11, p. 6187-6191, 1 December 2000には、表面プラズモン・ポラリトンによる増強を利用してラマン分光分析を行うことが記載されている。この論文では、ガラス基板上に形成したAg薄膜の表面プラズモン共鳴を利用して、Ag薄膜上に存在するTiO<sub>2</sub>薄膜のラマン分光分析を行っている。

【0004】この論文のFIG. 4には、ラマン分光分析の際の光学的配置として、Configuration A、Configuration BおよびConfiguration Cが記載されている。Configuration Aでは、ガラス基板の下側にプリズムを配置し、プリズムを通してレーザー光を入射させてAg薄膜下面で全反射させ、ラマン光はTiO<sub>2</sub>薄膜の上側において検出している。Configuration Bでは、ガラス基板の下側にプリズムを配置する点ではConfiguration Aと同じであるが、レーザー光はTiO<sub>2</sub>薄膜の上側からAg薄膜に入射させている。Configuration Cでは、レーザー光をTiO<sub>2</sub>薄膜の上側からAg薄膜に入射させる点ではConfiguration Bと同じであるが、プリズムを取り去っている。これら3種の光学系配置において、ラマン光

の強度が最も高いのはConfiguration Aである。一方、プリズムを使わないConfiguration Cでは、ラマン・スペクトルは検出されていない。

【0005】上記論文の記載から、表面プラズモン共鳴によってラマン光を増幅するためには、全反射プリズムを用いることが必要であることがわかる。しかし、全反射プリズムを設けると装置が大型化してしまい、また、レーザー光の入射角を固定する必要があるため、装置の形状設計の自由度が低くなってしまう。

【0006】一方、特開2000-356587号公報には、局在プラズモン共鳴センサが記載されている。このセンサは、基板と、この基板の表面に膜状に固定された直径10～20nmの金属微粒子とを有する。同公報では、金属微粒子表面付近に発生する局在プラズモンを利用することにより、全反射プリズムを使用しないで済むことを利点として挙げている。このセンサにおいて膜状に固定された金属微粒子は、ガラス基板を3-アミノプロピルトリメトキシシランの10%メタノール溶液に10分間浸けた後、洗浄し、さらに金コロイド溶液に2時間浸けることにより形成される。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】上記特開2000-356587号公報記載のセンサは、金属微粒子を透過した光の吸光度を測定することにより金属微粒子近傍の媒質の屈折率を検出し、これによって金属微粒子に対する物質の吸着の有無を判定するアフィニティ・センサである。すなわち、分子種の判定が可能なラマン分光分析を行うセンサではない。

【0008】本発明者らの研究によれば、上記特開2000-356587号公報のセンサを用いてラマン分光分析を行うと、実用的な感度が得られないことがわかった。この原因は、金コロイドをガラス基板表面に固定することにより形成した金微粒子単層膜では、金微粒子の配列間隔が広くなりすぎる結果、局在プラズモンの発生が少なくなり、ラマン光の増幅が不十分になったためと考えられる。しかも、金コロイドの固定により形成された金微粒子単層膜は、同公報の図5（走査型電子顕微鏡像）に示されるように金微粒子の配列間隔が比較的広く、しかも配列密度の均一性が比較的低い。このことも、ラマン光の増幅が不十分となった理由と考えられる。

【0009】本発明は、プラズモンによるラマン光の増幅を利用してラマン分光分析を行う分子センサにおいて、センサを小型化し、しかも高感度を実現することを目的とし、また、高感度のラマン分光分析法を提供することを目的とする。

## 【0010】

【課題を解決するための手段】上記目的は、下記(1)～(8)のいずれかの構成により達成される。

(1) 金属化合物を含有するセンサ膜中において前記

金属化合物の還元によって生成された微粒子が発生する局在プラズモンによるラマン光増幅を利用して、ラマン分光分析を行う分子センサ。

(2) 前記センサ膜が物理蒸着法により形成されたものである上記(1)の分子センサ。

(3) 電磁波照射により前記金属化合物が還元される上記(1)または(2)の分子センサ。

(4) ラマン分光分析に用いる励起光によって前記金属化合物が還元される上記(1)～(3)のいずれかの分子センサ。

(5) 前記金属化合物が金属酸化物または金属ハロゲン化合物である上記(1)～(4)のいずれかの分子センサ。

(6) 前記金属化合物がAgを含む上記(1)～(5)のいずれかの分子センサ。

(7) 実質的に金属から構成される微粒子が発生する局在プラズモンによるラマン光増幅を利用するラマン分光分析法。

(8) 前記微粒子が、金属化合物の還元によって生成されたものである上記(7)のラマン分光分析法。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明では、金属化合物を含むセンサ膜中において前記金属化合物を還元することにより、微粒子を生成する。そして、この微粒子の表面付近に発生する局在プラズモンによるラマン光の増幅を利用して、ラマン分光分析を行う。

【0012】センサ膜としては、還元によって実質的に金属からなる微粒子が生成するものであれば特に限定されないが、好ましくは、金属酸化物または金属ハロゲン化合物から実質的に構成される薄膜が好ましい。

【0013】前記金属化合物中の金属としては、局在プラズモンを発生しうる金属、例えばAg、Au、Cu、TiおよびWから選択すればよく、これらのうち局在プラズモン発生量の多い金属、例えばAg、AuおよびCuから選択することが好ましく、特にAgが好ましい。

【0014】センサ膜中の金属化合物は、化学量論組成であってもよく、これから偏倚していてもよく、ラマン光の増幅度が高くなるように、金属種に応じて実験的に適宜決定すればよい。例えば、Ag酸化物では、 $Ag_2O$ を中心とした組成が好ましく、具体的には $AgO_x$ におけるxが0.2～0.95、特に0.3～0.7であるものが好ましい。

【0015】センサ膜は、物理蒸着法により形成することが好ましい。物理蒸着法としては、スパッタ法または真空蒸着法が好ましく、特にスパッタ法が好ましい。スパッタ法では、金属化合物をターゲットとして用いてもよく、酸素等の反応性ガス中において金属ターゲットを用いて反応性スパッタを行ってもよい。反応性スパッタ法は、反応性ガスの流量を制御することにより、センサ膜の組成を容易に制御することができる。例えば、金属

化合物としてAg酸化物を用いる場合、反応性スパッタ時のプラズマガス(例えばAr)流量と反応性ガス( $O_2$ )流量とは、 $O_2/(Ar+O_2)$ が0.1～0.8、特に0.2～0.5となるように設定することが好ましい。

【0016】センサ膜が形成される基体は特に限定されず、例えば、ガラス、樹脂、半導体、セラミックス等からなる比較的剛性の高い基体であってもよく、可撓性の樹脂フィルムであってもよい。基体として長尺の樹脂フィルムを用いれば、大面積の基体に連続的にセンサ膜を形成することができる。また、ラマン分光分析を行う際に、センサ膜を形成した長尺の基体を巻回して用いれば、必要な長さだけ基体を切り取って使用することができる。基体表面は平滑である必要はなく、例えば、椀体となる液滴を入れるためのウェルを基体表面に多数形成しておいてもよい。

【0017】センサ膜の厚さは、好ましくは1～500nm、より好ましくは3～100nmである。センサ膜が薄いほどセンサ膜内で生成する微粒子の粒径が小さくなるため、ラマン光の増幅率が向上する。ただし、センサ膜が薄すぎると微粒子の粒径が小さくなりすぎて、かえって増幅率が低くなってしまう。

【0018】本発明では、ラマン分光分析を行う前に、センサ膜中の金属化合物を還元して、実質的に金属からなる微粒子を生成する。金属化合物の還元には、電磁波の照射を利用することが好ましい。使用する電磁波の波長は特に限定されず、還元対象の金属化合物に応じて適宜決定すればよい。例えば、Ag酸化物からなるセンサ膜に電磁波を照射してAg微粒子を析出させる場合、紫外域から赤外域までの様々な波長の電磁波が使用可能であり、また、単色光も連続スペクトル光も使用できる。また、例えば、基板を加熱しながらセンサ膜を形成するなど、スパッタ条件を制御することによっても、センサ膜形成時に微粒子を析出させることが可能である。また、センサ膜形成後に適切な条件で熱処理を施すことによっても、微粒子を析出させることが可能である。

【0019】本発明では、ラマン分光分析を行う前に、センサ膜全体に対し電磁波照射を行ってもよく、ラマン分光分析で用いる励起光によって金属化合物を還元してもよい。ただし、励起光として用いるレーザー光は、センサ膜を限局的に昇温させ、このとき発生した熱はセンサ膜の面内方向に逃げて基体に伝導しにくい。そのため、耐熱性の低い樹脂基体を変形ないし分解させることなく金属化合物の還元が可能である。また、励起光を利用すれば、センシング操作と独立して金属化合物還元処理を行う必要がなくなる。

【0020】電磁波の照射強度および照射時間は、金属化合物の種類やセンサ膜の厚さなどの各種条件に応じて、最適な粒径の微粒子が生成されるように適宜決定すればよい。例えば、センサ膜の厚さを変えずに照射強度

や照射時間を制御すれば、生成する微粒子の粒径を調整することが可能である。具体的には、照射強度が大きいほど、また、照射時間が長いほど、一般に微粒子の粒径は大きくなる。

【0021】還元処理により生成される微粒子は実質的に金属から構成されるが、ラマン光の増幅に著しい悪影響を与えない限り、還元されなかった金属化合物成分が一部残存していてもよい。この微粒子の平均粒径は、好ましくは0.1～50nm、より好ましくは0.3～20nmである。微粒子の平均粒径が小さすぎても大きすぎても、ラマン光の増幅率が低くなる。また、微粒子間の平均距離は、好ましくは0.5～50nm、より好ましくは1～10nmである。微粒子の平均粒径が小さすぎても大きすぎても、ラマン光の増幅率が低くなる。微粒子の平均粒径および微粒子間の平均距離は、例えば走査型電子顕微鏡により測定することができる。微粒子の平均粒径およびその配列間隔は、例えば、センサ膜の組成、センサ膜の形成条件、センサ膜の厚さ、金属化合物の還元条件によって制御することができる。

【0022】本発明の分子センサによるラマン分光分析に際しては、まず、分析対象の分子を、センサ膜表面に吸着させるか、センサ膜表面近傍に存在させる。分析対象の分子を含む検体は、液体であってもよく気体であってもよい。次いで、励起光となるレーザー光を、センサ膜に照射する。励起光の照射により生成した微粒子またはあらかじめセンサ膜中に生成させておいた微粒子と、励起光との間の相互作用により電場増強が生じ、局在プラズモンが励起される。この局在プラズモンが、測定対象分子中に存在する—CN結合や—CH結合などの振動モードと共鳴することにより、その振動モードに対応したラマン光が増幅される。なお、本発明では、共鳴ラマン効果を利用することもできる。

【0023】本発明のセンサは感度が極めて高いので、分析対象の分子の濃度が極めて低い場合、例えば被検溶液中における濃度が $10^{-9}$ mol/L程度の分子でも、検出が可能である。

【0024】本発明のセンサの具体的構造は特に限定されない。例えば、センサ膜を形成した基体に加え、励起光の光源素子およびラマン光の検出素子を設ける構成としてもよい。励起光は、センサ膜に直接入射させてもよく、基体を通してセンサ膜に入射させてもよい。また、ラマン光は、励起光入射側において検出することもでき、センサ膜を挟んで励起光入射側の反対側において検出することもできる。

【0025】なお、前記J. Appl. Phys., Vol. 88, No. 11, p. 6187-6191, 1 December 2000に記載されているような、全反射プリズムと金属薄膜からなるセンサ膜とを用いるタイプのプラズモン増強センサにおいて、金属薄膜に替えて本発明におけるセンサ膜を設けてもよい。その場合も、ラマン分光分析において著しく高い感度が実現す

る。

【0026】

【実施例】実施例1

スライドガラスを基体とし、酸素を反応性ガスとし、ターゲットにAgを用いて反応性スパッタ法によりAg酸化物( $Ag_2O$ に近い組成)からなるセンサ膜を形成した。センサ膜の厚さは15nmとし、反応性スパッタの際の流量比 $O_2/(Ar+O_2)$ は、0.25とした。これを本発明サンプルとする。

【0027】また、比較のために、本発明サンプルを200℃で1時間ベーキングした比較サンプルも作製した。この比較サンプルのセンサ膜は、一様な構造のAg膜であり、微粒子の析出は認められなかった。

【0028】さらに、比較のために、センサ膜を設けない基体だけからなる比較サンプルも作製した。

【0029】これらのサンプルを被検溶液に浸した状態で波長488nmのレーザー光を照射し、ラマン・スペクトルを測定した。なお、被検溶液は安息香酸溶液であり、溶媒はイソプロパノール、濃度は $3.0 \times 10^{-3}$ mol/Lである。

【0030】これらのサンプルのラマン・スペクトルを、図1に示す。図1に示されるように、一様なAg膜をセンサ膜として使用した比較サンプルに比べ、本発明サンプルではラマン光の強度が著しく大きくなっており、本発明により数百倍から一千倍程度感度が向上している。

【0031】なお、ラマン分光分析後に本発明サンプルのセンサ膜を走査型電子顕微鏡により調べたところ、レーザー光照射部位ではAg微粒子が均一に析出していた。このAg微粒子の粒径は5～10nmの範囲にあり、平均粒径は7nmであった。また、Ag微粒子間の平均距離は10nmであった。

【0032】実施例2

センサ膜の厚さを15nm、50nmまたは500nmとしたほかは実施例1の本発明サンプルと同様にして、サンプルを形成した。これらのサンプルについて、実施例1と同様にしてラマン分光分析を行った。得られたラマン・スペクトルを図2に示す。

【0033】図2から、センサ膜の厚さを制御することにより、ラマン光の増幅率の制御が可能であることがわかる。

【0034】実施例3

反応性スパッタの際の流量比 $O_2/(Ar+O_2)$ を0.25、0.50または0.75としたほかは実施例1の本発明サンプルと同様にして、サンプルを形成した。これらのサンプルについて、実施例1と同様にしてラマン分光分析を行った。得られたラマン・スペクトルを図3に示す。

【0035】図3から、センサ膜の組成を制御することにより、ラマン光の増幅率の制御が可能であることがわ

かる。

#### 【0036】実施例4

実施例1で作製した本発明サンプルを用い、レーザー光のセンサ膜表面におけるエネルギーを図4に示す値としたほかは実施例1と同様にして、ラマン分光分析を行った。結果を図4に示す。

【0037】図4から、励起光の照射エネルギーに最適値が存在することがわかる。ラマン分光分析後にセンサ膜を走査型電子顕微鏡により調べたところ、照射パワーが大きいほど析出したAg微粒子の粒径が大きかった。

#### 【0038】

【発明の効果】本発明のセンサでは、センサ膜中の金属微粒子の表面付近に発生する局在プラズモンを利用して、ラマン光を増幅する。本発明では、金属化合物薄膜を還元することにより薄膜内に金属微粒子を均一に析出させるため、ラマン光の増幅率が著しく高くなり、その結果、極めて高感度の分子センサが実現する。

#### 【図面の簡単な説明】

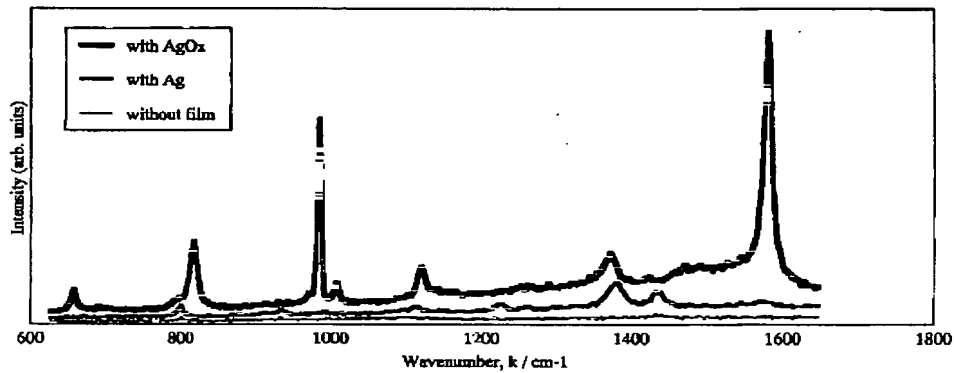
【図1】ラマン・スペクトルを示すグラフである。

【図2】ラマン・スペクトルを示すグラフである。

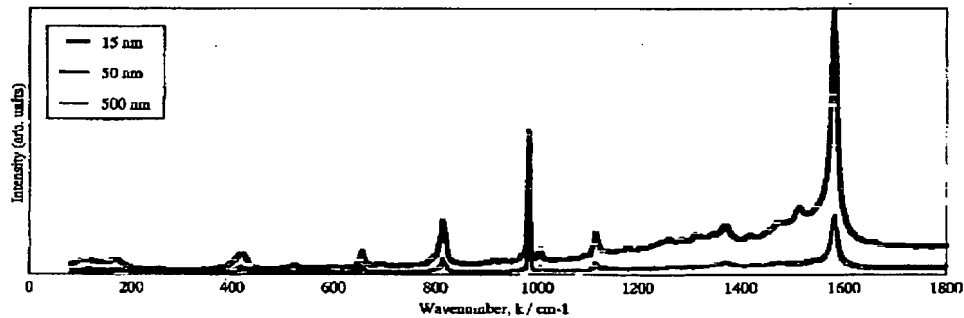
【図3】ラマン・スペクトルを示すグラフである。

【図4】ラマン・スペクトルを示すグラフである。

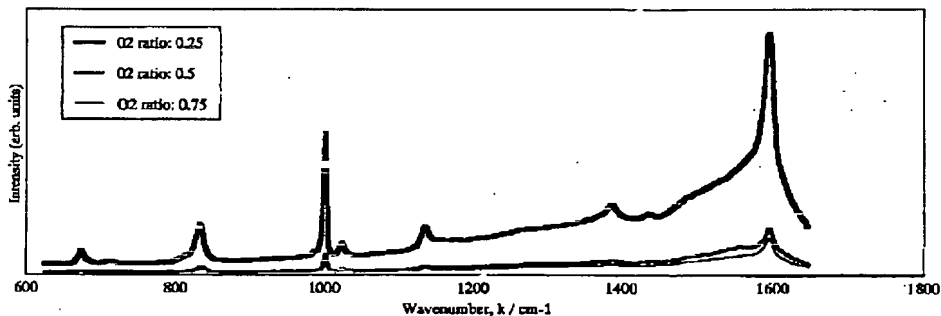
【図1】



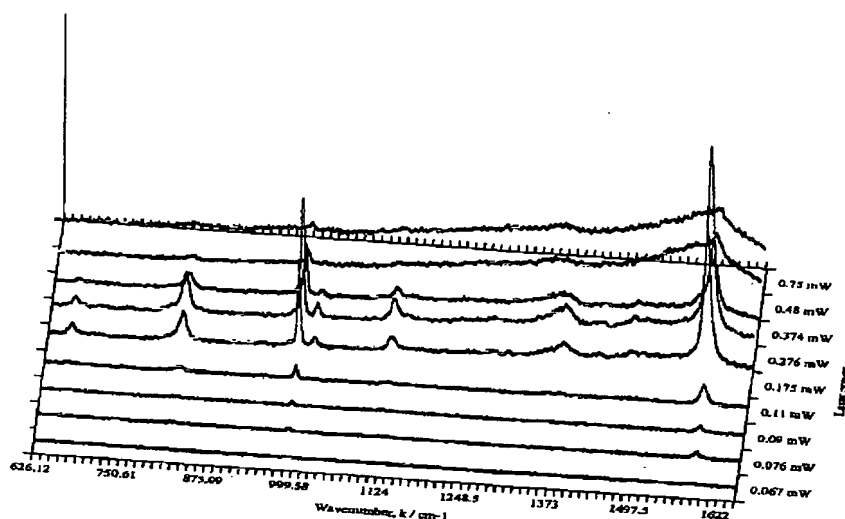
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(71)出願人 597136238  
富永 淳二  
茨城県つくば市松代四丁目26-414-3

(71)出願人 599121469  
桑原 正史  
茨城県つくば市東1丁目1番4 工業技術  
院 産業技術融合領域研究所内

(72)発明者 富永 淳二  
茨城県つくば市東1丁目1番4 経済産業  
省産業技術総合研究所 産業技術融合領域  
研究所内

(72)発明者 桑原 正史  
茨城県つくば市東1丁目1番4 経済産業  
省産業技術総合研究所 産業技術融合領域  
研究所内

(72)発明者 クリストフ ミハルシア  
茨城県つくば市東1丁目1番4 経済産業  
省産業技術総合研究所 産業技術融合領域  
研究所内

(72)発明者 ドロテア ブッヘル  
茨城県つくば市東1丁目1番4 経済産業  
省産業技術総合研究所 産業技術融合領域  
研究所内

(72)発明者 菊川 隆  
東京都中央区日本橋一丁目13番1号 ティ  
ーディーケイ株式会社内

(72)発明者 藤 寛  
大阪府大阪市阿倍野区長池町22番22号 シ  
ャープ株式会社内

Fターム(参考) 2G043 BA01 BA06 EA03 KA01 KA02  
KA05 KA09